

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ДИСТАНЦИОННОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЁЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Л. Л. Плоткин<sup>1</sup>, Ю. П. Клинк<sup>2</sup>

## APPLICATION OF DISTANT PRE-CONDITIONING TECHNIQUE IN PATIENTS WITH SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY

L. L. Plotkin<sup>1</sup>, Yu. P. Klink<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 8, г. Челябинск

<sup>1</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, RF

<sup>2</sup>Municipal Clinical Hospital no.8, Chelyabinsk, RF

Проведено проспективное рандомизированное исследование, в которое включено 60 пациентов с тяжёлой черепно-мозговой травмой, разделённых на две группы. В группе исследования ( $n = 30$ ) применили методику дистанционного ишемического preconditionирования, часто применяемую в плановой хирургической практике, которая позволила статистически значимо снизить время выхода из комы, длительность госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии, увеличить показатель 28-дневной выживаемости.

*Ключевые слова:* черепно-мозговая травма, preconditionирование, маркёры повреждения головного мозга.

The abstract describes the prospective randomized study which included 60 patients with severe traumatic brain injuries divided into two groups. In the group under the study ( $n = 30$ ) the distant ischemic preconditioning has been applied which is commonly used for planned surgeries and it allowed achieving statically significant decrease in the time of coming out from coma, the duration of stay in the intensive care ward and increase the rate of 28 day survival.

*Key words:* traumatic brain injury, preconditioning, markers of brain damage.

Проведение интенсивной терапии у пациентов с тяжёлой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) – одна из наиболее сложных проблем для отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), особенно поливалентных, не специализированных по нейротравме. Актуальность этой проблемы заключается ещё в том, что таких пациентов достаточно много. Согласно данным Американской ассоциации врачей по ЧМТ, более 1 млн человек ежегодно госпитализируют с ЧМТ, около 50 тыс. умирают, а 80 тыс. остаются инвалидами. В России нет единой статистики ЧМТ, но, по мнению экспертов, наша страна не уступает по этим показателям западным странам [1].

Общим знаменателем патологического процесса у пациентов с ЧМТ является ишемия головного мозга, которая развивается не в самый момент травмы, а отсроченно на часы и сутки. Положительный эффект интенсивной терапии достигается, если эти нарушения предотвращаются, а больной хорошо отвечает на лечение. В результате удаётся снизить показатель летальности [9]. Однако на практике даже чёткое выполнение имеющихся на сегодня

рекомендаций по лечению ЧМТ не всегда приводит к успеху. Более того, согласно мнению Е. Бабаян и др. (2005), вопреки многообещающим теоретическим и экспериментальным данным не удаётся внедрить в практику ни универсальных препаратов, ни методов, которые можно было бы считать эксклюзивными в решении проблемы церебральной ишемии [1]. Одним из относительно новых направлений защиты головного мозга от ишемии является preconditionирование, под которым понимают создание короткого периода ишемии, позволяющего активировать механизмы (клеточные, субклеточные, генетические), которые обеспечивают защиту от более длительной и тяжёлой ишемии [11]. Preconditionирование можно осуществить фармакологическими препаратами (изофлуран, севофлуран, ксенон, эритромицин, эритропоэтин) и/или непосредственно кратковременным пережатием сонной либо среднемозговой артерии [5]. Однако менее инвазивным и более безопасным является дистанционное ишемическое preconditionирование, когда создаётся кратковременно ишемия мышц верхних или нижних конечностей, которая благодаря пере-

крестным (триггерным) механизмам увеличивает толерантность к ишемии других органов [5].

Цель исследования – изучить эффективность применения методики дистанционного preconditionирования у пациентов с тяжёлой ЧМТ.

### Материалы и методы

Проведено проспективное, рандомизированное, клиническое исследование, в которое включено 60 пациентов с изолированной тяжёлой ЧМТ (тяжёлый ушиб головного мозга в сочетании с внутримозговыми гематомами различной локализации), госпитализированных в ОРИТ Городской клинической больницы с января 2010 г. по декабрь 2014 г.

Критерии включения в исследование: 1) возраст пациента старше 18 лет; 2) изолированная ЧМТ; 3) оценка по шкале комы Глазго не более 6 баллов; 4) продолжительность госпитализации в ОРИТ более 24 ч; 5) оперативное нейрохирургическое вмешательство; 6) отсутствие в анамнезе у пациента сахарного диабета.

Для включения в исследование было необходимо наличие всех критериев, и, наоборот, критерием исключения было несоответствие хотя бы одному критерию включения. Из исследования исключено 23% (18/78) больных, у которых при дальнейшем исследовании диагностированы другие виды травмы (скелетные, тупые травмы живота), а также сахарный диабет. Таким образом, в исследование было включено 60 пациентов.

Все пациенты госпитализированы в ОРИТ после нейрохирургических операций (удаления различных по локализации гематом). Объём интенсивной терапии у всех пациентов был сопоставим и включал проведение искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) (дыхательный объём 6–8 мл/кг массы тела, положительное давление в конце выдоха 5–10 мм вод. ст.), защиту головного мозга пропифолом, согласно протоколу AANS (2007) [6] в начальной дозе 2 мг/кг и поддерживающей 3 мг · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup> [4] в сочетании с наркотическими анальгетиками, инфузионную терапию кристаллоидами до 1,5 л/м<sup>2</sup> поверхности тела больного, раннее энтеральное питание.

Методом случайных чисел все пациенты рандомизированы на две группы: 1-я группа – 30 пациентов, которым интенсивная терапия была дополнена в первый час госпитализации в ОРИТ проведением дистанционного ишемического preconditionирования, заключающегося в наложении манжетки для неинвазивного измерения артериального давления, раздутой до 200 мм рт. ст. в течение 5 мин, на правую верхнюю конечность [12]; 2-я группа – 30 больных, которые получали интенсивную терапию в стандартном объёме. Оценка тяжести состояния проводили по шкале APACHE II [8], органических нарушений – по шкале

MODS [10], а коморбидного состояния – по шкале Charlson [7].

За маркёры повреждения головного мозга приняты лактат ликвора, белок S100β и нейроспецифическая енолаза (NSE). Лактат ликвора определяли с помощью анализатора ABL Radiometr 800 Flex (норма 1,1–2,4 ммоль/л). Концентрацию S100β белка (норма до 0,1 мкг/л) измеряли электролюметрическим методом с помощью реактивов фирмы Roche. Определение содержания нейрон-специфической енолазы в сыворотке крови проводили с помощью Human Neuron Specific Enolase ELISA Kit (Alpha diagnostic, USA) (норма 0–17,0 нг/мл). Все изучаемые показатели фиксировали на 1, 3, 7, 14 и 28-е сут.

Клиническую эффективность проводимой интенсивной терапии оценивали временем выхода из комы, длительностью ИВЛ, продолжительностью госпитализации в ОРИТ, показателем госпитальной летальности и 28-дневной выживаемости.

**Нулевая гипотеза.** Методика дистанционного ишемического preconditionирования не влияет на исход и течение тяжёлой ЧМТ.

**Статистические методы.** Полученные данные из историй болезни заносили в электронную таблицу формата Excel (2007). Для анализа данных использовали программу Atte Stat. Все количественные показатели оценивали на нормальность их распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Все нормально распределённые количественные показатели проверены согласно правилу Томсона, непараметрические показатели – правилу отклонения от медианы более чем на полуторный межквартильный интервал. Параметрические данные представлены в виде среднего значения (M) и ошибки средней (m). Сравнительный анализ параметрических данных между группами сравнения проводили с помощью критерия Уэлча, а непараметрических данных – Манна – Уитни. Качественные признаки сравнивали с использованием критерия  $\chi^2$ . Показатель 28-дневной выживаемости оценивали с помощью построения кривой Каплана – Майера [3].

### Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов изучаемых групп на момент госпитализации в ОРИТ представлена в табл. 1. Согласно полученным данным, пациенты групп сравнения были сопоставимы по возрасту и коморбидному состоянию (оценка по шкале Charlson). Среди всех больных в обеих группах доминировали мужчины. Кроме того, не получено отличий в группах сравнения по тяжести состояния и глубине комы. Статистически значимо не отличались и значения показателей повреждения головного мозга (лактат ликвора, S100β, NSE).

В период 1–3 сут госпитализации в ОРИТ изучаемые показатели также были сопоставимы у больных исследуемых групп.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов ( $n = 60$ )

Показатели	1-я группа ( $n = 30$ )	2-я группа ( $n = 30$ )	$p$
Возраст, лет ( $M_e$ ; $Q_1$ ; $Q_2$ )	44 (36; 42)	47 (39; 45)	0,08
Мужчины, $n$ (%)	19; 64	20; 66	0,15
Шкала Charlson, баллы ( $M \pm m$ )	$2,8 \pm 0,3$	$2,60 \pm 0,17$	0,17
Шкала Глазго, баллы ( $M_e$ ; $Q_1$ ; $Q_2$ )	6 (3,8; 5,0)	7 (3,0; 5,0)	0,2
APACHE II, баллы ( $M_e$ ; $Q_1$ ; $Q_2$ )	17 (13; 15)	19 (15; 17)	0,1
MODS, баллы ( $M_e$ ; $Q_1$ ; $Q_2$ )	8 (4; 6)	6 (3; 5)	0,055
Лактат ликвора, ммоль/л ( $M_e$ ; $Q_1$ ; $Q_2$ )	4,5 (3,8; 4,3)	4,8 (3,5; 4,6)	0,075
S100 $\beta$ , мкг/л ( $M_e$ ; $Q_1$ ; $Q_2$ )	0,06 (0,025; 0,04)	0,04 (0,02; 0,035)	0,08
NSE, нг/мл ( $M_e$ ; $Q_1$ ; $Q_2$ )	23 (8; 20)	21 (7; 19)	0,07

Примечание: здесь и в табл. 2–4  $M_e$  – медиана;  $Q_1$ ,  $Q_2$  – соответственно 25% и 75% квантили; NSE – нейроспецифическая енолаза.

Определённая динамика в состоянии пациентов, включённых в исследование, и оцениваемых показателей зафиксирована в период 4–7 сут (табл. 2). На фоне продолжающейся ИВЛ и защиты головного мозга отмечено статистически значимое уменьшение глубины комы (в период короткого по времени прекращения введения пропофола), а также

статистически значимое уменьшение уровня всех изучаемых маркёров повреждения головного мозга в 1-й группе пациентов в сравнении с аналогичными показателями во 2-й группе. Однако показатель летальности в группах сравнения был сопоставим.

В последующий период наблюдения (8–14 сут от момента госпитализации в ОРИТ) (табл. 3)

Таблица 2

Динамика показателей у пациентов с тяжёлой черепно-мозговой травмой на 4–7-е сут от момента госпитализации в ОРИТ ( $n = 60$ )

Показатели	1-я группа ( $n = 30$ )	2-я группа ( $n = 30$ )	$p$
Шкала Глазго, баллы ( $M_e$ ; $Q_1$ ; $Q_2$ )	10 (6; 8)	7 (3; 5)	0,048
MODS, баллы ( $M_e$ ; $Q_1$ ; $Q_2$ )	6 (2; 5)	6 (3; 4)	0,1
Лактат ликвора, ммоль/л ( $M_e$ ; $Q_1$ ; $Q_2$ )	2,8 (1,6; 2,2)	3,9 (2,1; 3,6)	0,04
S100 $\beta$ , мкг/л ( $M_e$ ; $Q_1$ ; $Q_2$ )	0,21 (0,1; 0,18)	0,36 (0,2; 0,31)	0,025
NSE, нг/мл ( $M_e$ ; $Q_1$ ; $Q_2$ )	19 (10; 17)	36 (20; 33)	0,03
ИВЛ, %	100	100	–
Защита головного мозга, %	100	100	–
Показатель летальности, $n$ (%)	3; 10	5; 16	0,065

Таблица 3

Динамика показателей у пациентов с тяжёлой черепно-мозговой травмой на 8–14-е сут от момента госпитализации в ОРИТ ( $n = 52$ )

Показатели	1-я группа ( $n = 27$ )	2-я группа ( $n = 25$ )	$p$
Шкала Глазго, баллы ( $M_e$ ; $Q_1$ ; $Q_2$ )	12 (8; 10)	8 (5; 7)	0,045
MODS, баллы ( $M_e$ ; $Q_1$ ; $Q_2$ )	2 (0,5; 1)	4 (2; 3)	0,035
Лактат ликвора, ммоль/л ( $M_e$ ; $Q_1$ ; $Q_2$ )	2,2 (1,1; 1,8)	2,8 (1,8; 2,4)	0,04
S100 $\beta$ , мкг/л ( $M_e$ ; $Q_1$ ; $Q_2$ )	0,12 (0,06; 0,08)	0,14 (0,06; 0,08)	0,075
NSE, нг/мл ( $M_e$ ; $Q_1$ ; $Q_2$ )	17 (8; 15)	28 (12; 26)	0,03
ИВЛ, $n$ (%)	12; 44	23; 92	0,025
Защита головного мозга, $n$ (%)	12; 44	17; 68	0,03
Показатель летальности, $n$ (%)	4; 15	6; 24	0,047



Таблица 5

**Клинические показатели, характеризующие течение и исход тяжёлой черепно-мозговой травмы (n = 60)**

Показатели	1-я группа (n = 30)	2-я групп (n = 30)	P
Среднее время выхода из комы, сут	7 (4; 6)	16 (7; 14)	0,035
Длительность ИВЛ, сут	11 (6; 9)	20 (9; 18)	0,025
Длительность пребывания в ОРИТ, сут	14 (8; 12)	26 (11; 24)	0,035
Длительность госпитализации, сут	36 (16; 32)	38 (22; 36)	0,07
Летальность, n (%)	13; 43	16; 53	0,052

Примечание: все показатели представлены в виде  $M_e$  – медиана;  $Q_1$ ,  $Q_3$  – соответственно 25% и 75% квантили.

которым применена методика дистанционного ишемического preconditionирования (рис. 3).

По мнению В. В. Лихванцева, В. В. Мороз, О. А. Гребенникова и др. (2011), с открытием ишемического preconditionирования возможен определённый прорыв в анестезиологии и реаниматологии, связанный с решением вопросов органопротекции [2]. Количество клинических исследований по этой проблеме значительно уступает количеству экспериментальных работ. Полученный в данном исследовании результат нельзя трактовать однозначно, слишком много различных причин обуславливают исход тяжёлой ЧМТ (время проведения интенсивной терапии, оперативного вмешательства, наличие экстракраниальной патологии). Мы постарались получить однородные группы сравнения, чтобы изучить эффект preconditionирования, однако выборка была невелика, а также не учтён период от момента травмы

до начала интенсивной терапии. Кроме того, и само preconditionирование проводили однократно, что в совокупности можно отнести к ограничениям данного исследования. Поэтому мы позволили только лишь предварительные выводы.

### Выводы

1. Применение методики ишемического дистанционного preconditionирования в дебюте интенсивной терапии тяжёлой ЧМТ приводит к статистически значимому уменьшению уровня маркеров повреждения головного мозга (лактат ликвора и нейроспецифическая енолаза), практически не влияя на динамику уровня S100 $\beta$  белка.

2. Применение данной методики позволило статистически значимо улучшить клинические показатели: время выхода из комы, длительность ИВЛ, госпитализации в ОРИТ и увеличить показатель 28-дневной выживаемости.

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

#### Плоткин Леонард Львович

Южно-Уральский государственный медицинский университет,  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
факультетской хирургии.  
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.  
E-mail: plotcin@yandex.ru

#### Клин Юлия Павловна

Городская клиническая больница № 8,  
врач анестезиолог-реаниматолог.  
454007, Челябинск, ул. Горького, д. 28.  
E-mail: klink73@mail.ru

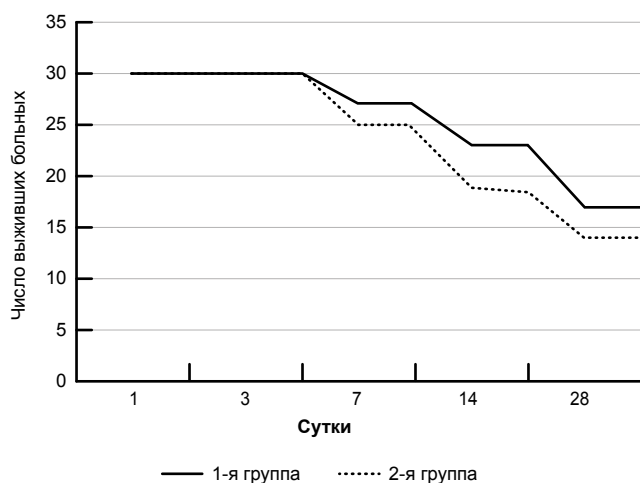


Рис. 3. Кривая выживаемости Каплана – Майера у пациентов с тяжёлой черепно-мозговой травмой

### Литература

- Бабаян Е., Зельман В. Л., Полушин Ю. С. и др. Защита мозга от ишемии: состояние проблемы // Анестезиол. и реаниматол. – 2005. – № 4. – С. 4–14.
- Лихванцев В. В., Мороз В. В., Гребенников О. А. и др. Ишемическое и фармакологическое preconditionирование // Общ. реаниматол. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 40–48.
- Сергиенко В. И., Бондарева И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – 256 с.
- Царенко С. В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы. – М.: ОАО «Издательство "Медицина"», 2005. – 352 с.
- Цейтлин А. М., Лубнин А. Ю., Зельман В. Л. и др. Ишемическая толерантность (preconditionирование) мозга // Анестезиол. и реаниматол. – 2008. – № 2. – С. 41–46.

6. Brattor S., Bullok M. R., Raudall M. C. et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury // *J. Neurotrauma*. – 2007. – Vol. 24, № 1. – P. 1–106.
7. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J. Chron. Dis.* – 1987. – Vol. 40. – P. 373–383.
8. Knaus W. A., Sun V., Nyston P. O. et al. Evaluation of definition for sepsis // *Chest*. – 1992. – Vol. 101. – P. 1656–1662.
9. Lu J., Mormaron A., Choi S. et al. Mortality from traumatic brain injury // *Acta Neurochir.* – 2007. – Vol. 95. – P. 281–285.
10. Marshal J. C., Cook D. J., Criston N. V. et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome // *Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 1638–1652.
11. Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemia myocardium // *Circulation*. – 1986. – Vol. 74, № 5. – P. 1124–1136.
12. Tapuria N., Kumor Y., Habib M. M. et al. Remote ischemia preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury // *J. Surg Res.* – 2008. – Vol. 150, № 2. – P. 304–330.

## References

1. Babayan E., Zel'man V.L., Polushin Yu.S et al. Brain protection from ischemia: state of the problem. *Anesteziol. i Reanimatol.*, 2005, no. 4, pp. 4-14. (In Russ.)
2. Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebennikov O.A. et al. Ischemic and pharmacological preconditioning. *Obsch. Reanimatol.*, 2012, vol. 8, no. 1, pp. 40-48. (In Russ.)
3. Sergienko V.I., Bondareva I.B. *Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh*. [Mathematical statistics for clinical trials]. Moscow, GEOTRAR Meditsina Publ., 2000, 256 p.
4. Tsarenko S.V. *Neyroreanimatologiya. Intensivnaya terapiya cherepno-mozgovoy travmy*. [Neurological critical care. Intensive care for traumatic brain injury]. Moscow, OAO Izdatelstvo Meditsina Publ., 2005, 352 p.
5. Tseytlin A.M., Lubnin A.Yu., Zel'man V.L. Ischemic tolerance (pre-conditioning) of the brain. *Anesteziol. i Reanimatol.*, 2008, no. 2, pp. 41-46. (In Russ.)
6. Brattor S., Bullok M.R., Raudall M.C. et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 2007, vol. 24, no. 1, pp. 1-106.
7. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic co-morbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.*, 1987, vol. 40, pp. 373-383.
8. Knaus W.A., Sun V., Nyston P.O. et al. Evaluation of definition for sepsis. *Chest*, 1992, vol. 101, pp. 1656-1662.
9. Lu J., Mormaron A., Choi S. et al. Mortality from traumatic brain injury. *Acta Neurochir.*, 2007, vol. 95, pp. 281-285.
10. Marshal J.C., Cook D.J., Criston N.V. et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med.*, 1995, vol. 23, pp. 1638-1652.
11. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemia myocardium. *Circulation*, 1986, vol. 74, no. 5, pp. 1124-1136.
12. Tapuria N., Kumor Y., Habib M.M. et al. Remote ischemia preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury. *J. Surg Res.*, 2008, vol. 150, no. 2, pp. 304-330.

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТ-ЭРХПГ-ПАНКРЕАТИТА

М. И. Туровец<sup>1,2</sup>, Е. Н. Зюбина<sup>1,2</sup>

## COMPARATIVE ANALYSIS OF VARIOUS TECHNIQUES FOR PREVENTION OF THE POST-ERCP PANCREATITIS

М. I. Turovets<sup>1,2</sup>, E. N. Zyubina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФУВГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Волгоград

<sup>2</sup>Клиника № 1 ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Волгоград

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, RF

<sup>2</sup>Clinic no. 2, Volgograd State Medical University, Volgograd, RF

Цель: оптимизация применения методов профилактики острого послеоперационного панкреатита при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах (ЭТПВ).

Материалы и методы. Проведено параллельное, неослепленное, рандомизированное исследование. В 1-ю группу включили больных ( $n = 98$ ), у которых во время выполнения ЭТПВ применяли грудную эпидуральную анальгезию, во 2-ю группу – пациентов ( $n = 97$ ), у которых использовали наркотический анальгетик (внутримышечно) и индометацин (per rectum).

Результаты. Показано, что у больных 1-й группы острый панкреатит был диагностирован статистически значимо реже, чем у пациентов 2-й группы (ОШ 0,22 [95%-ный ДИ, 0,06–0,83]). Если в 1-й группе острый панкреатит верифицирован у 3,1% (3/98) пациентов, то во 2-й группе – у 12,4% (12/97) больных.

При применении грудной эпидуральной анальгезии у больных с высоким риском развития пост-ЭРХПГ-панкреатита его частота снизилась с 23,3% (10/43) до 4,3% (2/46) наблюдений (ОШ 0,15 [95%-ный ДИ, 0,03–0,75]).